



**University of
Zurich^{UZH}**

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2008

Molekulare Signalwege der aseptischen Endoprothesenlockerung (Molecular pathways in aseptic loosening of orthopaedic endoprosthesis)

Drees, P ; Eckardt, A ; Gay, R E ; Gay, S ; Huber, L C

Abstract: Abstract Operative joint replacement to treat disabling joint conditions secondary to degenerative and inflammatory arthritides has become one of the most efficacious and cost-effective procedures to relieve pain and restore joint function. However, prosthetic implants are not built to last forever and osteolysis and aseptic loosening has been associated with prosthetic arthroplasties since their introduction. The functional life of a synthetic joint is influenced by many factors including the material of the implant, operation procedures and the surgeon involved, as well as patient-related factors. Although promising developments have been achieved in this field, more than 10% of all implants still have to undergo operative revision within 15 years after the initial operation. Failure due to sepsis, fractures and dislocations has become rare; premature loosening of implants on the other hand is becoming much more important. Prosthetic loosening without concurrent infection or trauma is called aseptic loosening. It is generally accepted that small particles ("wear debris") and activated macrophages play a key role in aseptic loosening. The pathophysiology of this condition, however, is still not very well characterized. In this article, we review the molecular mechanisms and signal pathways that were unravelled as responsible factors for loosening orthopaedic implants. Finally, we discuss possible novel strategies for future therapeutic approaches.

DOI: <https://doi.org/10.1515/BMT.2008.021>

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-2882>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Drees, P; Eckardt, A; Gay, R E; Gay, S; Huber, L C (2008). Molekulare Signalwege der aseptischen Endoprothesenlockerung (Molecular pathways in aseptic loosening of orthopaedic endoprosthesis). *Biomedizinische Technik. Biomedical Engineering*, 53(3):93-103.

DOI: <https://doi.org/10.1515/BMT.2008.021>

Review

Molekulare Signalwege der aseptischen Endoprothesenlockerung

Molecular pathways in aseptic loosening of orthopaedic endoprosthesis

**Philipp Drees^{1,*}, Anke Eckardt², Renate E. Gay³,
Steffen Gay³ und Lars C. Huber³**

¹ Orthopädische Klinik und Poliklinik der Johannes-Gutenberg-Universität, Mainz, Deutschland

² Klinik für Orthopädische Chirurgie, Kreiskrankenhaus Rheinfelden, Rheinfelden, Deutschland

³ WHO Zentrum für Molekularbiologie und neue therapeutische Strategien bei rheumatischen Erkrankungen, Zentrum für experimentelle Rheumatologie, Rheumaklinik Universitätsspital Zürich, Zürich, Schweiz

Zusammenfassung

Die Behandlung von immobilisierenden degenerativen und entzündlichen Gelenkerkrankungen mit der Implantation von Endoprothesen ist ein großer Erfolg und Fortschritt in der Medizin und hat stark zur Verbesserung der Lebensqualität der betroffenen Patienten beigetragen. Jährlich werden weltweit ca. 1,3 Mio. Endoprothesen implantiert, davon allein 500.000 in den USA. Dennoch sind die einmal implantierten Prothesen nicht von lebenslanger Dauer und unterliegen multiplen Einflüssen. Trotz immer neuer Entwicklungen müssen innerhalb der ersten 15 Jahre bis zu 10% der Implantate aufgrund vorzeitiger Prothesenlockerung gewechselt werden. Bei vorzeitiger Lockerung ohne Infekt oder Trauma spricht man von aseptischer Lockerung. Es ist allgemein bekannt, dass durch Abrieb entstandene Kleinstpartikel und aktivierte Makrophagen die Hauptrolle im Prozess der aseptischen Lockerung spielen. Die Pathophysiologie ist jedoch noch nicht vollständig erklärt. Die vorliegende Arbeit gibt eine Übersicht über die anerkannten molekularen Mechanismen und die Signalwege, die zur aseptischen Prothesenlockerung führen. Außerdem werden neue Therapieoptionen zur Vermeidung der aseptischen Lockerung diskutiert.

Schlüsselwörter: Abrieb; Implantatversagen; Osteolyse; Partikel; Polyethylen.

Abstract

Operative joint replacement to treat disabling joint conditions secondary to degenerative and inflammatory

arthritides has become one of the most efficacious and cost-effective procedures to relieve pain and restore joint function. However, prosthetic implants are not built to last forever and osteolysis and aseptic loosening has been associated with prosthetic arthroplasties since their introduction. The functional life of a synthetic joint is influenced by many factors including the material of the implant, operation procedures and the surgeon involved, as well as patient-related factors. Although promising developments have been achieved in this field, more than 10% of all implants still have to undergo operative revision within 15 years after the initial operation. Failure due to sepsis, fractures and dislocations has become rare; premature loosening of implants on the other hand is becoming much more important. Prosthetic loosening without concurrent infection or trauma is called aseptic loosening. It is generally accepted that small particles ("wear debris") and activated macrophages play a key role in aseptic loosening. The pathophysiology of this condition, however, is still not very well characterized. In this article, we review the molecular mechanisms and signal pathways that were unravelled as responsible factors for loosening orthopaedic implants. Finally, we discuss possible novel strategies for future therapeutic approaches.

Keywords: implant failure; osteolysis; particle; polyethylene; wear.

Einleitung

Das von Sir John Charnley 1960 eingeführte „low-friction“ Prinzip in die Endoprothetik des Hüftgelenkes und die Verankerung des Implantates mit Polymethylmethacrylat als Knochenzement führte zu einer Revolution in der Hüftendoprothetik. Nach Ersatz der anfänglich verwendeten Teflonpfannen durch das Polyethylen als neuer Werkstoff war der Boden für den Erfolg der Hüftendoprothetik gelegt, und die Endoprothetik zählt heute weltweit zu den am häufigsten durchgeführten Operationen im orthopädisch-traumatologischen Sektor. Mit steigender Lebenserwartung ist der Bedarf für Gelenkersatz-Therapien zudem exponentiell angestiegen und ist nicht mehr nur auf das Hüftgelenk beschränkt. Im Jahr 2002 befanden sich in Deutschland ca. 340.000 Patienten wegen Arthrose in stationärer Behandlung, was Kosten von ca. 7 Mrd. € verursachte [8]. Derzeit wird die Zahl der hüftendoprothetischen Operationen in Deutschland auf über 150.000 jährlich geschätzt (Tendenz steigend), in den

*Korrespondenz: Priv. Doz. Dr. med. Philipp Drees, Orthopädische Universitätsklinik Mainz, Langenbeckstr. 1, 55101 Mainz, Deutschland
Phone: +49-(0)6131-17-7198
Fax: +49-(0)6131-17-6612
E-mail: drees@uni-mainz.de

USA werden ca. 500.000 Endoprothesen implantiert. Neben der zementierten Verankerung der Endoprothesen kam seit den achtziger Jahren des letzten Jahrhunderts unter der Vorstellung einer längeren Standzeit und einer Minimierung der Knochendestruktion zunehmend die zementfreie Hüftendoprothetik mit Titanlegierungen auf. Hier wurden mit Schrauben oder „press-fit“-verankerte (zementfreie Verklebung der Hüftpfanne im Acetabulum) Lösungen vor allem für jüngere Patienten für Pfanne und Schaft gesucht, die sich heute als Standard in der Versorgung junger Patienten etabliert haben. Den Knochenumbauprozessen als Reaktion auf eine veränderte Krafteinleitung wird zunehmend Bedeutung für die langfristige Haltbarkeit der Implantate beigemessen. Radiologisch nachweisbare Änderungen der Knochenstruktur als Ausdruck des Knochenremodelling werden hinsichtlich der Standzeit interpretiert. Verschiedene Konzepte hinsichtlich der Oberflächenbeschaffenheit, des Schaft- oder Pfannendesigns und der Werkstoffe wurden verfolgt und teilweise auch wieder verworfen, da die Resultate nicht immer den Erwartungen entsprachen. Neben dem Implantatdesign spielt auch die Oberflächenbeschaffenheit eine wichtige Rolle im Kontakt zwischen Prothese und Knochen. Alle Beschichtungen nehmen für sich in Anspruch, Knocheninduktion anzuregen, Friktion, Abrieb und Korrosion zu minimieren und damit die Standzeit des Implantates zu verbessern. Zwei Anforderungen müssen aber grundsätzlich von allen sich auf dem Markt befindlichen Beschichtungen erfüllt werden: 1) keine Veränderung der biochemischen und biomechanischen Umgebung und 2) Verhinderung von Abrieb [31].

Trotz neuer Entwicklungen und Bestrebungen, die Materialien stetig zu verbessern [z.B. hot isostatic pressing („hipping“) bei circonium oxid, „self polishing“ (Unebenheiten werden durch die eigentliche Gelenkbewegung geglättet) bei Metall oder highly cross-linked ultra-high molecular weight polyethylene (UHMWPE)], bleibt die aseptische Prothesenlockerung die schwerwiegendste Komplikation und damit die häufigste Ursache für ein Implantatversagen. Hierbei liegt der Anteil der aseptischen Lockerung bei bis zu 10–15% innerhalb der ersten 10 Jahre [18]. Bei vielen dieser Patienten ist eine Wechseloperation notwendig, deren Ergebnis zwar nicht unbedingt mit Bezug auf die Standzeit, jedoch deutlich auf das klinische Outcome hinter denen der Primärimplantation zurückbleibt, wie eine Metaanalyse von über 2.000 englischen Publikationen aus den Jahren 1966 bis 2000 von Saleh und Mitarbeitern zeigt [50].

Problematisch ist hierbei auch der gestiegene Belastungsanspruch der Patienten an die Haltbarkeit in Bezug auf das Freizeitverhalten und, aufgrund fortschreitender Entwicklungen in der Endoprothetik, der immer jünger werdende Patient. Je früher jedoch eine Endoprothese implantiert wird, desto geringer fällt die 10-Jahres-Standzeit im Vergleich zu älteren Patienten aus, wie die Ergebnisse der Schwedenstudie an beinahe 100.000 Patienten zeigen konnte [26, 33]. Ob hierfür allein die höhere Aktivität oder andere Faktoren ursächlich sind, ist noch nicht hinreichend geklärt.

Die Gründe für die aseptische Prothesenlockerung sind mannigfaltig und meist nicht Resultat einer einzelnen Ursache, sondern einer Kombination mehrerer Faktoren. Grundvoraussetzung bleibt eine korrekte Implantations-

technik. Daneben spielen auch patientenspezifische Parameter (Knochenqualität, Geometrie, weitere Grunderkrankungen, Femurschaftform, Voroperationen etc.) eine große Rolle. Beide Faktoren sind jedoch nur schwer objektivierbar. Eigentlicher Auslöser der aseptischen Prothesenlockerung ist jedoch die „Partikelkrankheit“. Dabei führen kleinste Abriebteilchen aus den oben beschriebenen Gelenkpartnern, der Prothese selbst und aus dem Zement zu einer biologischen und zellulären Reaktion, die im Folgenden – neben den Lockerungsmechanismen – beschrieben werden soll.

Polyethylen

Mit Charnleys „low friction“ (Abriebverringern) -Prinzip und dem Versagen des Polytetrafluorethylen in den frühen 1960er-Jahren wurde das UHMWPE aufgrund seiner niedrigeren Reibung und dem damit verbesserten Abriebverhalten als Werkstoff für die Gleitpaarung mit großem Erfolg in die Endoprothetik eingeführt. UHMWPE besteht ausschließlich aus Kohlenstoff- und Wasserstoffatomen und wird in zahlreichen Verarbeitungsschritten zu einem Pulverpolymerisat verarbeitet. Bei Temperaturen um 200°C wird es zum Endprodukt geformt und im Anschluss durch Sterilisation vernetzt. UHMWPE ist oxidationsempfindlich, so dass Bestrahlung und Sterilisation unter Sauerstoffausschluss erfolgen sollten, um die Entstehung freier Radikale und die Alterung zu reduzieren. Bis heute ist es eines der meistverwendeten Materialien in der Gelenkersatzchirurgie. Inzwischen ist UHMWPE bei mehr als 4 Mio. Patienten implantiert und damit eines der meistverwendeten Materialien in der Endoprothetik. Ein großer Vorteil besteht vor allem auch darin, dass es mit metallischen oder keramischen Artikulationspartnern kombiniert werden kann. Mit zunehmender Endoprothetik traten jedoch im Verlauf Schwächen des unstabilisierten und plastomeren Werkstoffes auf, die nicht allein auf den Artikulationspartner zurückzuführen waren. Das größte Problem besteht bis heute im Polyethylenverschleiß und der Freisetzung von Polyethylenpartikeln in kritischer Größe, die große Osteolysen nach sich ziehen können und somit zur aseptischen Lockerung des Implantates führen, unabhängig von der Art der Implantatfixierung [10, 55]. Selbstverständlich entstehen auch bei alternativen Gleitpaarungen wie auch durch Zement Abriebpartikel, die auf ähnliche Weise zu Osteolysen führen können. Neben Polyethylen als Artikulationspartner zu Zirkonium-Oxid bzw. Metall-Köpfen stehen zwei weitere alternative Gleitpaarungen zur Verfügung, die hier nur kurz vorgestellt werden sollen.

Keramik-Keramik-Gleitpaarung: Diese Gleitpaarung weist über eine sehr lange Beobachtungszeit exzellente Langzeitergebnisse auf. Vorteil dieser Paarung ist der extrem niedrige Abrieb, der bis zu 200× geringer ist als bei Polyethylen und 50% geringer als bei Metall-Metall-Gleitpaarungen. Die Abriebpartikel weisen zusätzlich noch die höchste Biokompatibilität auf. Nachteilig sind die zwar seltenen, aber dann katastrophalen Folgen des Keramikbruchs sowie die Notwendigkeit eines geübten Operators zur technisch korrekten Positionierung des Inlays. Andernfalls ist die Gefahr des Impingement der

Muskulatur bei Beugung und einer sehr hohen Abriebrate bis hin zum Inlaybruch deutlich erhöht.

Metall-Metall-Gleitpaarung: Auch hier liegen exzellente Langzeitergebnisse vor, und durch das „self-polishing“ tritt nur ein sehr geringer Oberflächenschaden mit vermindertem Abrieb auf. Unsicherheit besteht allerdings in biologischen und zellulären Langzeitreaktionen auf die abgeriebenen Metallionen. Offen ist auch noch die Frage, ob durch die Metallabriebpartikel allergische Prozesse induziert oder unterhalten werden.

Aseptische Lockerungsmechanismen

Die aseptische Lockerung basiert auf unterschiedlichen Mechanismen. Eine wichtige Ursache liegt in der Prothese selbst, wenn es aufgrund mangelnder Primärstabilität des Implantates nicht zu einer ausreichenden Osteointegration der Prothese kommt und damit zu Mikrobewegungen des Implantates und in der Folge zur Produktion von Abriebpartikeln des Zementes und/oder von Metall der Prothese. Ursachen für eine eingeschränkte Primärstabilität können, neben fehlerhafter Implantation, das Implantatdesign mit z.B. aufgerauter Oberfläche bei zementierten Prothesen, eine mangelnde Verbindung sowohl des Implantates zum Zement als auch des Zementes zum Knochen durch Materialermüdung und eine inadäquate Zementiertechnik sein. Bei zementfreien Prothesen mit einem Spalt von mehr als 150 μm zwischen Implantat und Knochen verhindert einwachsendes, fibröses Gewebe eine stabile Verankerung (bei einem Abstand von weniger als 28 μm kommt es zu einer guten knöchernen Verbindung) [46]. Um eine verbesserte initiale knöchernen Verbindung zu erreichen, wurden oben beschriebene Materialveränderungen durchgeführt, u. a. poröse Oberflächen geschaffen, die im Idealfall eine Porengröße zwischen 50 μm und 400 μm aufweisen [6], und als Alternative mit Hydroxylapatit beschichtete Schäfte, die eine stärkere Knochenapposition erreichen. Ebenso kann eine mangelnde oder veränderte mechanische Krafteinleitung zu einer verringerten Osteointegration und Knochenapposition führen. So ist es bei zementfreien Hüftprothesen sinnvoll, ein Implantat zu wählen, das die Kraft kortikal nahe zur Metaphyse einleitet und verankert, um das „stress-shielding“ (Knochenverlust) zu reduzieren und möglichst viel proximalen Knochen zu erhalten. Ebenfalls wird der Freisetzung von Synovialflüssigkeit aus subchondralen Zysten durch erhöhten Druck, ausgelöst durch Bewegung zweier Komponenten eines modularen Systems (Polyethyleninlay mit inkongruenter Metallpfanne), eine mögliche Rolle in der Prothesenlockerung zugeschrieben [52]. Vermehrter Flüssigkeitsfluss unterstützt den Transport von Abriebpartikeln. So kann Abriebmaterial durch nicht besetzte Fixierlöcher einer zementfreien Pfanne in das periprotehetische Gewebe gelangen, wo es beispielsweise Makrophagen aktiviert, die wiederum Entzündungsmediatoren freisetzen und damit die weiter unten beschriebene entscheidende, molekularbiologische Kaskade der Prothesenlockerung auslösen [4].

Periprotehetische Membran

Charakteristisch für die Lockerung ist histopathologisch die periprotehetische Membran (siehe Abbildungen 1 und

2) und das Ausbilden von Osteolysen (siehe Abbildungen 3 und 4), in denen sich ebenfalls eine periprotehetische Membran befindet [45]. Diese Membran schwankt in ihrer Dicke stark (im Schaftbereich zwischen 0,1 und 0,3 mm und im Pfannenbereich bis zu 1,0 mm) [40].

Die periprotehetische Membran findet sich üblicherweise an der Kontaktfläche von Prothese und Knochen und zeigt ein sehr heterogenes Erscheinungsbild in der histopathologischen Analyse. Ein Vorschlag zu einem Konsensus hinsichtlich einer entsprechenden Klassifikation wurde kürzlich von Morawietz et al. publiziert [40]. Dabei können je nach den vorhandenen Zellpopulationen, ödematösen und bindegewebigen Veränderungen sowie entzündlichen Infiltraten verschiedene Typen der periprotehetischen Membran unterschieden werden. Generell wird die Bildung der Typ-I-Membran durch Abriebpartikel induziert. Typ II zeigt in der histologischen Analyse eine Zunahme an neutrophilen Granulozyten und interstitiellen



Abbildung 1 Synovia-like Interface-Membran (SLIM) am Schaft.

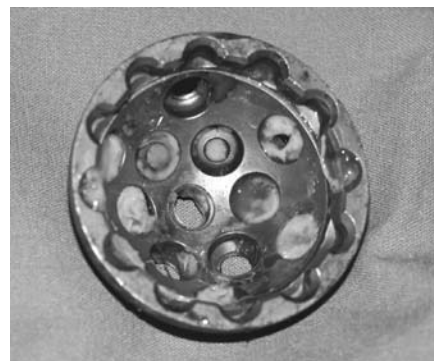


Abbildung 2 SLIM dorsal und im Bereich von Verankerungslöchern des Metallback.

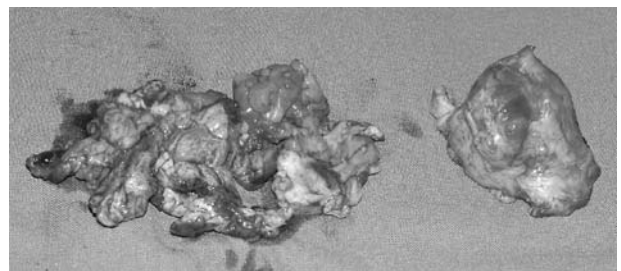


Abbildung 3 SLIM aus Pfannenlager.



Abbildung 4 Kopfdezentrierung und Osteolyse.

Ödemen und wird durch ein infektiöses Geschehen verursacht. Typ III ist eine Kombination der beiden ersten Typen und zeigt histologisch praktisch nur Fibroblasten und Kapillaren. Die Typ-IV-Membran schliesslich ist eine indeterminierte Variante der periprotetischen Membran, welche insbesondere durch eine Vermehrung von zellarmem und faserreichem Bindegewebe charakterisiert ist.

Betrachtet man die abriebpartikelinduzierte periprotetische Membran (Typ I), so besteht diese größtenteils aus Makrophagen, prothesenlockerungsspezifischen Fibroblasten (PLF) und multinukleären Riesenzellen. Größere Abriebpartikel (z.B. Polyethylen $>5\ \mu\text{m}$) finden sich vor allem in multinukleären Riesenzellen, während kleinere PE-Partikel ($<2\ \mu\text{m}$) vor allem von Makrophagen aufgenommen werden. Ganz vereinzelt finden sich T-Lymphozyten und zuweilen auch nekrotische Areale. Die ursächlich verantwortlichen Abriebpartikel aus Polyethylen, Keramik, Metall oder Zement (je nach Prothesentyp und Lockerungsregion) sind in der Routinemikroskopie und im polarisierten Licht nur teilweise darstellbar. Polyethylen, das bedeutendste Abriebmaterial, erscheint

lichtmikroskopisch meist als längliche Formen mit diskretem Kolorit. Zusätzlich zur routinemäßig durchgeführten Hämatoxylin-Eosin-Färbung kann die Öl-Rotfärbung angewendet werden. Mit dieser Färbung kann im Parafinbett Polyethylen detektiert werden, was beispielsweise bei Polymethylacrylat nicht möglich ist. Die Öl-Rotfärbung ist dann besonders hilfreich, wenn das charakteristische histologische Bild einer aseptischen Lockerung vorliegt, Partikel jedoch in der Routinemikroskopie und im polarisierten Licht nicht nachweisbar sind [23].

Die zellulären und enzymatischen Prozesse in der Membran sind für die Entstehung der Osteolysen verantwortlich. Die Entzündungsreaktion ist dabei der entscheidende Faktor für die periprotetische Knochenresorption und damit Voraussetzung für die Prothesenlockerung [40]. Der Ablauf der Prothesenlockerung verläuft in einzelnen Schritten, die nachfolgend erklärt werden.

Abriebpartikel

Wie oben gezeigt, ist die Entstehung von Abriebpartikeln multifaktoriell. Keine Gleitpaarung und kein Implantatmodell sind bisher abriebfrei. Die Herkunft des Abriebmaterials ist abhängig vom Prothesenmodell und den Abriebmechanismen. Man unterscheidet hierbei nach McKellop vier unterschiedliche Abriebtypen [38].

Typ I, der bedeutendste Typ, beruht auf Abrieb aus einer Gleitpaarung wie beispielsweise Prothesenkopf mit Polyethyleninlay. Typ-II-Abrieb entsteht aus der Artikulation eines gleitenden Anteils und einem designtechnisch nicht gleitenden Anteil, wie z.B. Prothesenkopf mit dem Metall einer Pfanne. Typ-III-Abrieb entsteht durch Fremdkörper, wie Reiben eines Zementrestes auf Polyethylen. Typ-IV-Abrieb wird durch Artikulation von zwei Prothesenteilen, die eigentlich beide nicht für eine Artikulation vorgesehen waren, wie z.B. Prothesenhals mit Inlayrand, erzeugt.

Somit kann es sich um Abrieb unterschiedlicher Herkunft und prinzipiell aus allen eingesetzten Materialien der Hüft- oder Knieprothese, je nach Abriebtyp I–IV, handeln. Der klinisch bedeutsamste Abrieb, also der, der in den meisten Fällen zu einer Lockerung des Implantates führt, stammt vom Polyethylen. Die Größe und Form der Abriebpartikel spielt in der molekularbiologischen Antwort eine entscheidende Rolle. Während kleinere Partikel ($<10\ \mu\text{m}$) biologische Reaktionen hervorrufen, werden größere Partikel (teilweise bis zu einem 1 cm) als nicht verdaubarer Fremdkörper erkannt. So konnten Green und Mitarbeiter zeigen, dass Abriebpartikel kleiner als $7\ \mu\text{m}$ Makrophagen zur Freisetzung von Entzündungsfaktoren aktivieren, während größere Partikel zu keiner Aktivierung führten. Ebenso konnte Green in einer weiteren Arbeit darstellen, dass sowohl das Partikel/Zellverhältnis als auch die Größe der Partikel die Aktivierung von Makrophagen sowohl zeitlich als auch in der Intensität beeinflussen [21]. Weiterhin konnten mehrere Autoren die Korrelation zwischen Menge an kontinuierlichem Abrieb und Prothesenlockerung sowie zur Größe und Anzahl der Osteolysen beschreiben [3, 43, 68].



Abbildung 5 CT-gesicherte Osteolyse im Acetabulum.

Bei Patienten, die keine Prothesenlockerung aufwiesen und die man autopsisch auf Abriebpartikel untersuchte, fand man zwar auch einzelne Partikel im periprosthetischen Gewebe, jedoch deutlich weniger als im Gewebe von Patienten mit aseptisch gelockerten Prothesen [56].

Migration und Opsonierung der Abriebpartikel

Damit die Knochenresorption induziert wird, müssen Abriebpartikel aus dem Prothesenmaterial in das periprosthetische Gewebe transportiert werden. Diese Partikelwanderung („Migration“) wird dabei von verschiedenen Faktoren beeinflusst, unter anderen dem transmissiven Fluss synovialer Flüssigkeit, dem Flüssigkeitsdruck, dem Prothesendesign sowie der individuell spezifischen Gelenkanatomie des Empfängers. Eine Vielzahl von Proteinen und Makromolekülen wie Albumin, Kollagen, Fibronektin und Immunglobuline binden die Abriebpartikel, sobald diese aus der Prothese freigesetzt werden. Vor allem die Oberflächenbindung von Antikörpern und Komplementfaktoren erleichtert die Phagozytose von Abriebpartikeln durch professionelle Fresszellen des Immunsystems. Dieser Prozess zur Erleichterung der Aufnahme wird Opsonisation genannt. Zusätzlich zu körpereigenen Proteinen lagern sich auch bakterielle Produkte an die Partikel an, insbesondere Endotoxine von gramnegativen Bakterien, die so zu einer verstärkten Entzündungsantwort führen. *In-vitro*-Versuche haben bestätigt, dass endotoxinfreie Abriebpartikel eine vielfach geringere Menge von proinflammatorischen Zytokinen und anderen entzündlichen Mediatoren aus Makrophagen freisetzen. Allgemein führen Komplexe von bakteriellen Produkten und Prothesematerial zu einer insuffizienten Osteointegration des Implantates [22].

Abriebpartikelinduzierte Knochenresorption

Der periprosthetische Knochenabbau scheint die fatale Konsequenz dreier interagierender Hauptmechanismen zu sein, nämlich Entzündung, Osteoklastogenese und Knochenresorption. Abriebpartikel aus dem Prothesenmaterial interagieren an der Zement-Knochen-Grenze mit verschiedenen Zelltypen wie Makrophagen, Osteoblasten, multinukleären Osteoklasten und fibroblastenähnlichen Zellen. Sie beeinflussen dabei die entsprechende Funktion dieser Zellen, indem sie Zelloberflächenrezeptoren aktivieren oder durch Gewebsmakrophagen phagozytiert werden. Die stärksten Effektorzellen im Hinblick auf die Knochenresorption sind Makrophagen, Osteoklasten und Prothesenlockerungfibroblasten (prothesisloosening fibroblasts). Wie bereits erwähnt, muss die Größe der Abriebpartikel innerhalb einer kritischen Größe liegen, damit eine Phagozytose möglich ist und eine biologische Aktivität ausgelöst wird. Partikel mit einem Durchmesser von 0,3–10 µm werden phagozytiert, sie können aber von den Fresszellen nicht verdaut werden. Dieses Phänomen ist auch von anderen nicht-biologischen Komponenten bekannt und wurde zum Beispiel im Rahmen der Entwicklung einer pulmonalen Anthrakose durch Feinstaubpartikel beschrieben. Durch die frustrane

Phagozytosereaktion werden so weitere Makrophagen rekrutiert, die vermehrt entzündungsfördernde Zytokine und proteolytische Enzyme freisetzen. Diese Schadensmediatoren beinhalten eine breite Vielfalt von Zyto- und Chemokinen, inflammatorische Prostaglandine, Radikale und andere reaktive Spezies, wie zum Beispiel Stickstoff-Metaboliten. Zu den Schlüsselfaktoren der Osteoklastogenese und Knochenresorption gehören aber der Tumornekrosefaktor (tumor necrosis factor, TNF), Interleukin (IL)-1, IL-6, IL-17 und der Makrophagenkolonien stimulierende Faktor (macrophage-colony stimulating factor, M-CSF) [42]. Phagozyten produzieren nach der Aufnahme von Abriebpartikeln sehr hohe Spiegel dieser osteoklastogenen Zytokine. Makrophagen machen zudem den vorwiegenden Zelltyp in der periprosthetischen Membran aus. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass die Bindung von prosthetischem Biomaterial an die Zelloberfläche von Phagozyten ausreichend ist, um eine Sekretion von IL-1 und TNF zu induzieren [25].

Makrophagen sind vor allem an der periostalen Knochenresorption beteiligt und führen zu relativ kleinen Osteolysen. Multinukleäre Osteoklasten hingegen sezernieren Kathepsin K und Säure, was zu ausgedehnten Resorptionslakunen im Knochengewebe führt. Kathepsin K ist eine Serin-Threonin-Protease, welche bei optimalem pH die helikalen Regionen und die Telopeptide des Kollagens spaltet. Die Expression dieser Protease wird durch den Liganden des Rezeptoraktivators des nukleären Faktors κ B (receptor activator of nuclear factor κ B ligand, RANKL) gesteuert [11]. Die Freisetzung von Säure hingegen wird über eine osteoklastische Protonenpumpe, die H^+ -ATPase reguliert. Diese Pumpe unterscheidet sich strukturell von der gastralen Protonen-Kalium-Pumpe und wird deshalb in ihrer Aktivität durch die konventionellen Protonenpumpeninhibitoren wie Omeprazol nicht beeinflusst [51, 71].

Zusätzlich konnte von Pap et al. in verschiedenen *In-vitro*-Modellen gezeigt werden, dass auch mesenchymale Zellen, welche an der Knochenoberfläche vorhanden sind, aktiv zum Prozess der Knochenresorption beitragen [45]. Aggressive prothesenlockerungsspezifische Fibroblasten führten dabei zu histologischen Zeichen einer Osteolyse, wie sie normalerweise im Rahmen einer frühen osteoklastischen Resorptionsphase beobachtet werden. Eine Übersicht über die Knochenresorption gibt Abbildung 6.

Der konzentrierte Angriff aller drei Zelltypen führt durch die Interaktion mit Abriebpartikeln letztlich zu einem dramatischen Anstieg von knochenresorbierenden Faktoren. Abriebpartikel beeinflussen vermutlich aber auch die Knochenbildung und damit den anderen Arm des Gleichgewichtes im Knochenstoffwechsel. Dean und Mitarbeiter haben in diesem Zusammenhang beobachtet, dass die Zugabe von PE-Partikeln zu Osteoblastenkulturen die Menge sezernierter alkalischer Phosphatase sowie des transformierenden Wachstumsfaktors β (transforming growth factor β , TGF- β) stark erniedrigte [15]. Diese Experimente zeigen, dass Abriebpartikel die Knochenbildung hemmen, indem sie die zelluläre Differenzierung verändern und die Matrixsynthese verringern. Diese Resultate wurden zudem durch morphologische Studien untermauert, welche die Bildung intrazellulärer Vakuolen

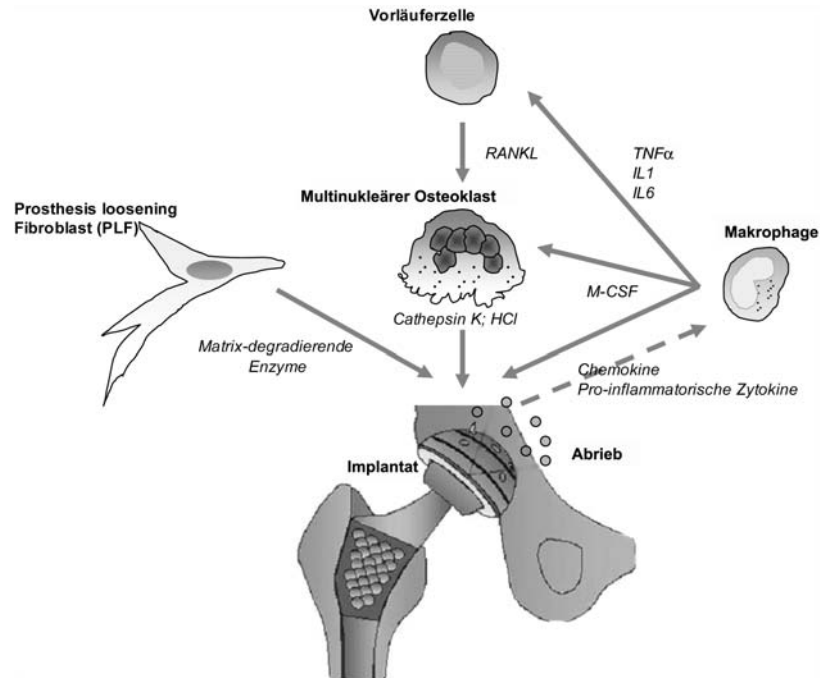


Abbildung 6 Abriebinduzierte Knochenresorption.

sowie das Auftreten von Störungen in der Membran von osteoblastenähnlichen Zellen nach Partikelstimulation zeigten [16].

T- und B-Lymphozyten sind zwar in der periprothetischen Membran vorhanden, ihr Einfluss auf den Verlauf des aseptischen Knochenabbaus wird allerdings kontrovers beurteilt. Taki et al. implantierten Polyethylen- und Titan-Alloy-Partikel in die Schädelkalvarien von lymphozytendepletierten Mäusen und konnten zeigen, dass keine Unterschiede in Ausmass und Anzahl von Osteolysen zwischen Knockout-Tieren und Wildtyp-Kontrollmäusen auftraten [58]. Andererseits zeigte eine *In-vitro*-Studie eine vermehrte lymphozytäre Freisetzung von IL-2 und Interferon (IFN)- γ . Da diese Reaktion allerdings nur durch die Exposition gegenüber Chrom, nicht aber durch Kobalt, Nickel oder Titan ausgelöst werden konnte, beurteilten die Autoren die Stimulation der Lymphozyten als eine metallspezifische Immunantwort [22a].

Wichtiger als der Beitrag der spezifischen Immunantwort zur Entstehung von Osteolysen scheint jedoch die Induktion von programmiertem Zelltod (Apoptose) zu sein. Eine kürzlich erschienene Studie konnte im Gewebe des Periimplantates von Patienten mit aseptischer Prothesenlockerung verschiedene proapoptotische Moleküle nachweisen. Insbesondere Makrophagen und Riesenzellen in der Umgebung von PE-Partikeln zeigten eine starke Färbung für den Tumorsuppressor p53 und weitere molekulare Regulatoren der Apoptose. PE-Partikel führten dabei zu einer ausgeprägteren Reaktion als Metallpartikel und sind deshalb vermutlich stärkere Induktoren des programmierten Zelltodes [30a].

Signalwege

Die Freisetzung von abriebpartikelinduzierten Zytokinen, Prostaglandinen, matrixzerstörenden Enzymen und

Wachstumsfaktoren wird durch Form, Größe sowie biotechnische Zusammensetzung der Partikel beeinflusst. Zusätzlich unterscheiden sich die molekularen Reaktionen je nach Funktion und Differenzierung der Zelle, mit welcher die Partikel in Kontakt kommen. Die Partikel binden dabei als exogene Liganden an die Oberflächenrezeptoren und setzen so einen gemeinsamen Transduktions-Signalweg in Gang, der letztlich zur Aktivierung spezifischer Gene führt. Verschiedene Transkriptionsfaktoren müssen im Hinblick auf die Prozesse der Osteoklastogenese und Entzündung erwähnt werden. Sobald diese Transkriptionsfaktoren aktiviert sind, wandern sie aus dem Zytoplasma in den Kern der Zelle, wo sie an die entsprechenden Promoterregionen der DNA binden und die Expression von Zielgenen aktivieren.

Nukleärer Faktor κ B

Im Zusammenhang mit Entzündungsreaktionen gehört NF κ B (nuclear factor κ B, NF κ B) zu den am besten charakterisierten Transkriptionsfaktoren. NF κ B ist ein Heterodimer, der aus zwei verschiedenen Untereinheiten zusammengesetzt ist, normalerweise aus p55 und p60. Im physiologischen Zustand der Zelle befindet sich dieser Heterodimer im Zytoplasma und ist an einen spezifischen Hemmer (I κ B) gebunden. Wenn die Zelle allerdings proinflammatorischen Zytokinen, ultravioletter Strahlung oder anderen Stressoren ausgesetzt ist, wird die NF κ B-induzierbare Kinase (NF κ B-inducible kinase, NIK) aktiviert, welche wiederum die I κ B-Kinase (IKK) aktiviert [2]. Diese Kinase phosphoryliert I κ B, woraufhin der Inhibitor von NF κ B ubiquitiniert und durch den proteosomalen Apparat degradiert wird [44]. NF κ B wandert in der Folge in den Kern und fördert die Expression von Entzündungsgenen, Adhäsionsmolekülen und matrixzerstörenden Enzymen [63].

Aktivator-Protein-1

AP-1 (activator protein, AP-1) ist ein entscheidender Transkriptionsfaktor im Rahmen der Osteoklastogenese und wirkt im Signalweg unterhalb („downstream“) von RANKL. RANKL induziert die Expression der Protoonkogene c-Fos und c-Jun, welche zusammen den Komplex AP-1 bilden. AP-1 reguliert die Expression von matrixmodulierenden Enzymen und die Bildung von tartratresistenter saurer Phosphatase (TRAP), einem wichtiger Osteoklastenmarker. c-Fos und c-Jun spielen des Weiteren eine kritische Rolle in der Osteoklastogenese, also in der Ausdifferenzierung von knochenresorbierenden Osteoklasten. Ein Mangel an c-Jun führt so zum Beispiel zu einer beträchtlichen Reduktion der Osteoklastenbildung [14, 27]. Transgene Mäuse, welche dominant negatives c-Jun exprimierten, entwickelten zudem eine schwere Osteopetrose [24].

c-Fos beeinflusst auch direkt die Expression eines nukleären Faktors aktivierter T-Zellen (nuclear factor of activated T cells, NFAT), vor allem NFATc1. NFATc1 wird nach Stimulation der Zelle durch RANKL hochreguliert und wurde als der Schlüsselfaktor in der Osteoklastogenese bezeichnet [57]. NFATc1 bindet an seinen eigenen Promoter und autoamplifiziert so seine eigene Genexpression über einen positiven Feedback-Mechanismus. Embryonale Stammzellen, denen NFATc1 fehlte, konnten sich nicht in Osteoklasten differenzieren [24], während sich Zellen, die NFATc1 überexprimierten, zu Osteoklasten entwickelten, auch wenn keine Stimulation mit RANKL erfolgte [37]. Diese Experimente zeigen deutlich die wichtige Stellung von NFATc1 in der Bildung von knochenresorbierenden Zellen. Überdies interagiert NFATc1 mit AP-1 und könnte dadurch auch die Freisetzung von Matrixmetalloproteinasen (metallomatrixproteinases, MMPs) und Kathepsinen fördern [36].

TNF-Superfamilie der osteolytischen Zytokine

TNF- α Die Aktivierung von NF κ B ist eine der wichtigsten Konsequenzen der Makrophagen-Aktivierung durch Abriebpartikel des Prothesenmaterials. NF κ B reguliert die Sekretion von TNF- α , welches autokrine und parakrine Effekte hat und so auf die sezernierende Zelle selber als auch auf verschiedene Zelltypen in der periprothetischen Membran wirkt. Die entsprechenden Zielrezeptoren, TNF-Rezeptor I (p55) und TNF-RII (p75), werden auf vielen Zellen exprimiert und vermitteln die intrazellulären Signaleffekte von TNF- α .

In prothesenlockerungsspezifischen Fibroblasten induziert TNF- α die Expression von osteolytischen Genen und MMPs. Andererseits hemmt TNF- α die zelluläre Produktion und Freisetzung von Gewebsinhibitoren der MMPs (tissue inhibitors of metalloproteinases, TIMPs). Schliesslich reguliert TNF- α auch die Genexpression von RANKL. Merkel et al. zeigten in diesem Zusammenhang, dass Knochenmarkszellen aus TNF-R-Knockout-Mäusen nicht in reife Osteoklasten differenzieren konnten. Diese Tiere waren zudem vor Osteolysen geschützt, wenn Zement-Abriebpartikel implantiert wurden [39]. Weil die Aktivierung von NF κ B eine zentrale Stellung in der Knochenresorption einnimmt, kreuzten Schwarz und seine Mitarbeiter Tiere, welche kein NF κ B bildeten, mit Mäusen, die TNF- α überexprimierten. Die

Nachkommen wurden dann gegenüber Abriebpartikeln exponiert und zeigten erhöhte Entzündungsaktivität, aber keinen vermehrten Knochenabbau [53].

IL-1 aktiviert ebenfalls NF κ B und AP-1. Dennoch scheint IL-1 nicht in der Lage zu sein, die Osteoklasten-Differenzierung alleine zu induzieren. IL-1 ist allerdings ein wichtiger Kofaktor von TNF- α [66]. Osteoklasten produzieren die für die Knochenresorption typischen Lakunen offenbar nur, wenn TNF- α und IL-1 simultan vorhanden sind [29]. Zudem ist IL-1 ein starker Aktivator von M-CSF und hemmt die Produktion von Osteoprotegerin (OPG). Beides trägt indirekt zu einer verstärkten Osteoklastogenese bei [59].

RANKL und OPG Verschiedene Faktoren spielen bei der Entwicklung von hematopoetischen Vorläuferzellen in knochenresorbierende Osteoklasten eine Rolle, darunter M-CSF, RANKL, RANK und OPG. M-CSF kontrolliert Überleben, Proliferation und Differenzierung von mononukleären Phagozyten und wird vor allem in makrophagenreichen Geweben gefunden, welche einen aktiven Umbau („tissue remodelling“) durchlaufen. Studien in Nullmutanten haben gezeigt, dass Tiere, die kein M-CSF bilden, eine schwere Osteopetrose entwickeln, welche durch die Infusion des entsprechenden Faktors reversibel war [54, 67, 70].

RANKL gehört zur TNF-Familie und wird auf Osteoblasten und anderen mesenchymalen Stromazellen exprimiert. RANK ist der Rezeptor zu RANKL und gehört dementsprechend zur TNF-Rezeptor-Superfamilie. RANK wird auf Monozyten, Histiozyten und anderen Makrophagen gefunden und nach Stimulation mit PE-Partikeln aufreguliert [20, 64]. Zudem ist RANK auch auf Osteoklasten und ihren Vorläufern exprimiert, sowie auf B- und T-Lymphozyten, dendritischen Zellen und Fibroblasten.

Die Translation von RANKL aus der mRNA in ein 370-Aminosäuren-Protein findet im Knochengewebe, im Knochenmark und im lymphatischen Gewebe statt. Zusammen mit M-CSF induziert RANKL die direkte Differenzierung von Vorläuferzellen in Osteoklasten und hemmt zudem den programmierten Zelltod (Apoptose) bereits ausgereifter Osteoklasten [19]. MacQuarrie et al. konnten zeigen, dass Titan- und Kobalt-Abriebpartikel die Apoptose von Osteoklasten auslösen konnten, während PE-Partikel keinen Effekt zeigten [35]. Diese Daten lassen vermuten, dass PE in Bezug auf den programmierten Zelltod synergistisch mit RANKL wirken könnte.

Der intrazelluläre Signalweg von RANKL ist ausgiebig untersucht worden. RANKL bindet an RANK, was zu einer Rekrutierung von Proteinen der TNF-rezeptoraktivierten-Faktoren (TRAF) führt. TRAF6 zum Beispiel aktiviert NF κ B, das antiapoptotische Molekül Akt und die mitogenaktivierten Proteinkinasen (MAPK). Wie bereits erwähnt, aktiviert RANKL über einen noch unbekannten Mechanismus auch das Protoonkogen c-Fos [30, 34, 69]. Über die Aktivierung von TRAF6 und NF κ B induziert RANKL die Expression von NFATc1, den wichtigsten Regulator der Osteoklastogenese. Zusätzlich führt RANKL über Veränderungen des Kalziumflusses zu einer kalzineurgingesteuerten Aktivierung von NFATc1 [5, 12].

Kongenitale Defekte oder erworbene Störungen von RANKL resultieren in einer schweren Osteopetrose

aufgrund des Fehlens funktionierender Osteoklasten (Morbus Albers-Schönberg) [32].

Zusammengefasst bildet die Interaktion von RANKL-RANK einen wichtigen Signalweg zur Bildung von Osteoklasten sowie zur Steigerung ihrer Funktion [9, 61]. Diese Interaktion kann durch Osteoprotegerin (OPG) gehemmt werden. OPG ist ein Decoy-Rezeptor, welcher auf Osteoblasten exprimiert und von diesen auch freigesetzt wird. OPG bindet RANKL mit hoher Affinität und verhindert so die Reifung von Osteoklasten, unterdrückt die Funktion dieser Zellen und induziert ihre Apoptose [29]. Das Verhältnis zwischen RANKL und OPG definiert deshalb das delikate Gleichgewicht des Knochenstoffwechsels [48]. Diese Tatsache wird durch osteolytische Tumorerkrankungen untermauert, bei welchen die Spiegel von RANKL stark erhöht sind. In osteoblastischen Läsionen ist das Verhältnis zugunsten OPG verschoben. Zusätzlich zu OPG wurden auch T-Zell Zytokine wie IL-4 und IL-10 mit als knochenprotektive Faktoren postuliert. Beide Zytokine hemmen zudem die IL-17- und IL-1-induzierte Sekretion von TNF- α [49].

Der Komplex aus RANKL und OPG beeinflusst auch die Knochenveränderungen, wie sie in der rheumatoiden Arthritis, bei Psoriasis-Arthritis sowie im periprotetischen Gewebe beobachtet werden. Verschiedene Zytokine, Vitamine und andere Stoffwechselprodukte können die Balance von RANKL und OPG auf die eine oder andere Seite verschieben. Parathormon [17], Glukokortikoide und Vitamin D3 (Cholecalciferol) [28] erhöhen die Produktion von RANKL, IL-7 induziert die Sekretion von RANKL in T-Lymphozyten [62], und der ubiquitäre Energieträger Adenosintriphosphat (ATP) steigert die Freisetzung von RANKL aus Osteoblasten [7]. Die Spiegel von OPG werden durch Östrogene, TGF- β [60] und bakterielle Lipopolysaccharide (LPSs) positiv beeinflusst [41].

Im Zusammenhang mit Prothesenabrieb hat eine neuere Arbeit gezeigt, dass Abriebpartikel die Expression von RANKL im periprotetischen Gewebe von Patienten mit Implantat-Versagen förderte. Daneben war auch die mRNA für RANK in partikelhaltigen Zellen stark exprimiert [13]. Eine Übersicht der Signalwege gibt Abbildung 7.

Perspektiven

Die aseptische Prothesenlockerung ist eines der größten Probleme der orthopädischen Chirurgie. Während der letzten zehn Jahre wurden verschiedene molekulare Signalwege des Knochenstoffwechsels identifiziert und haben so Hoffnungen auf neue Therapien dieser schweren Komplikation geweckt. Ganz allgemein scheint der Prothesenabrieb die zellulären Aufnahme- und Abbaumechanismen in der engen Nachbarschaft des Implantates zu überfordern. Die Überladung mit Makrophagen, die in der Folge rekrutiert werden, führt dann zu einer starken Freisetzung von entzündungsfördernden Mediatoren, aber auch zur Differenzierung von osteolytischen Zellen wie z.B. multinukleären Osteoklasten und prothesenlockerungsspezifischen Fibroblasten. Die molekulare Interaktion von RANKL-RANK und OPG hat dabei eine Schlüsselfunktion, was diese Faktoren zu interessanten Zielmolekülen für neue therapeutische Strategien macht

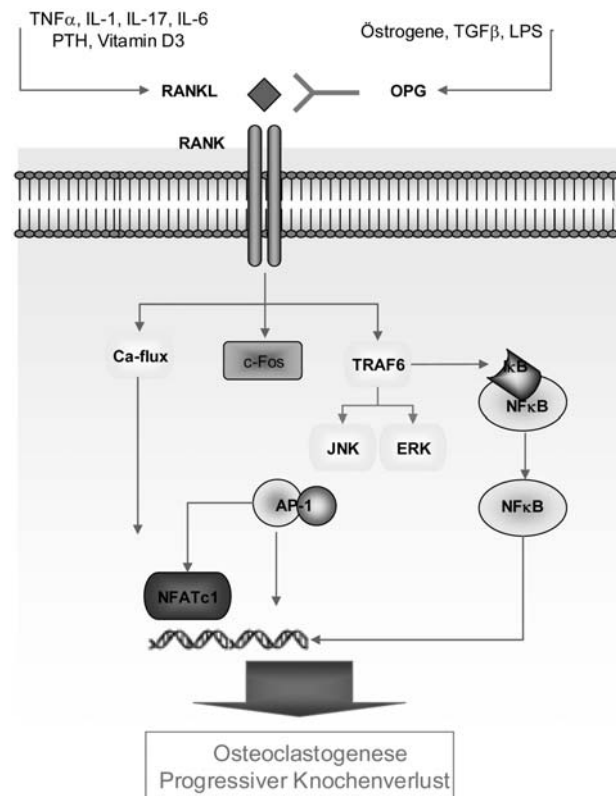


Abbildung 7 Signalwege der abriebinduzierten Osteolyse.

(„Biologikas“). Zusätzlich zu diesen molekularbiologischen Ansätzen läuft die Forschung auf der Suche nach neuen Materialien, welche die kontinuierliche Produktion von Abrieb reduzieren (z.B. cross-linked Polyethylen). Allerdings fehlen dazu noch Langzeiterfahrungen und Multizenter-Studien.

Zurzeit existiert keine medikamentöse Therapie, welche die periprotetischen Knochenläsionen inhibiert. Präklinische Studien haben aber potenzielle pharmakologische Zielmoleküle identifiziert. Astrand et al. zeigten zum Beispiel, dass die Anzahl von Osteolysen in der Umgebung prothetischer Arthroplastien signifikant erniedrigt war, nachdem das Biphosphonat Alendronat intravenös verabreicht wurde [1]. Ähnliche Resultate wurden durch die subkutane Applikation von Zolendronat erreicht [65]. Bisphosphonate scheinen derzeit in unterschiedlicher Gabe ein vielversprechender Ansatz in der Therapie und der Vermeidung von aseptischen Prothesenlockerungen zu sein [71–73]. TNF-Antagonisten wurden ebenfalls getestet, und Pentoxifyllin (Trental®), das als potenter Hemmer der TNF-Sekretion gilt, ist als mögliches Therapeutikum postuliert worden [47, 53].

In Tiermodellen erzielten antiinflammatorische Zytokine wie IL-4 und IL-10 vielversprechende Resultate. Monoklonale Antikörper, die gegen RANKL gerichtet sind, sind ebenfalls von großem Interesse: AMG-162 (Denosumab) zeigte positive Effekte auf die Knochenmineraldichte von postmenopausalen Frauen in klinischen Versuchen Phase II und III. Kürzlich konnte auch noch im Tiermodell die hemmende Wirkung von gefäßendotheliale Wuchsfaktor (vascular endothelial growth factor, VEGF) auf die Entstehung der polyethyleninduzierten Osteolyse vor allem im frühen Stadium gezeigt werden.

Schließlich könnte auch Gentherapie ein wichtiger Ansatz werden: Adenoassoziierte Viren, welche OPG kodieren, wurden erfolgreich in einem Mausmodell getestet und reduzierten die abriebinduzierten Osteolysen bereits nach einer singulären intramuskulären Injektion. Retroviren mit genetischer Information für den IL-1-Rezeptorantagonisten und virales IL-10 haben zudem die Spiegel von Kathepsin K gesenkt und damit den Knochenabbau in einem Nagermodell für Osteolysen gebremst [37]. Letztlich ist auch Gentransfer ein nützliches Instrument zur Entdeckung neuer Signalwege und krankheitsrelevanter Gene – und führt so zum Fortschritt in unserem pathogenetischen Verständnis der aseptischen Prothesenlockerung.

Danksagung

Die Autoren danken Peter Künzler für kritisches Lesen und konstruktive Anmerkungen.

Literatur

- [1] Astrand J, Aspenberg P. Topical, single dose bisphosphonate treatment reduced bone resorption in a rat model for prosthetic loosening. *J Orthop Res* 2004; 22: 244–249.
- [2] Aupperle K, Bennett B, Han Z, Boyle D, Manning A, Firestein G. NF-kappa B regulation by I kappa B kinase-2 in rheumatoid arthritis synoviocytes. *J Immunol* 2001; 166: 2705–2711.
- [3] Barrack RL, Castro FP Jr, Szuszczewicz ES, Schmalzried TP. Analysis of retrieved uncemented porous-coated acetabular components in patients with and without pelvic osteolysis. *Orthopedics* 2002; 25: 1373–1378; discussion 1378.
- [4] Bauer TW. Particles and periimplant bone resorption. *Clin Orthop Relat Res* 2002; 138–143.
- [5] Berridge MJ, Lipp P, Bootman MD. The versatility and universality of calcium signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2000; 1: 11–21.
- [6] Bobyn JD, Pilliar RM, Cameron HU, Weatherly GC. The optimum pore size for the fixation of porous-surfaced metal implants by the ingrowth of bone. *Clin Orthop Relat Res* 1980; 263–270.
- [7] Buckley KA, Hipskind RA, Gartland A, Bowler WB, Gallagher JA. Adenosine triphosphate stimulates human osteoclast activity via upregulation of osteoblast-expressed receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand. *Bone* 2002; 31: 582–590.
- [8] Bund. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 2006; 37–39.
- [9] Burgess TL, Qian Y, Kaufman S, et al. The ligand for osteoprotegerin (OPGL) directly activates mature osteoclasts. *J Cell Biol* 1999; 145: 527–538.
- [10] Campbell P, Shen FW, McKellop H. Biologic and tribologic considerations of alternative bearing surfaces. *Clin Orthop Relat Res* 2004; 98–111.
- [11] Corisdeo S, Gyda M, Zaidi M, Moonga BS, Troen BR. New insights into the regulation of cathepsin K gene expression by osteoprotegerin ligand. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 285: 335–339.
- [12] Crabtree GR, Olson EN. NFAT signaling: choreographing the social lives of cells. *Cell* 2002; 109(Suppl): S67–S79.
- [13] Crotti TN, Smith MD, Findlay DM, et al. Factors regulating osteoclast formation in human tissues adjacent to peri-implant bone loss: expression of receptor activator of NF-kappaB, RANK ligand and osteoprotegerin. *Biomaterials* 2004; 25: 565–573.
- [14] David JP, Sabapathy K, Hoffmann O, Idarraga MH, Wagner EF. JNK1 modulates osteoclastogenesis through both c-Jun phosphorylation-dependent and -independent mechanisms. *J Cell Sci* 2002; 115: 4317–4325.
- [15] Dean DD, Schwartz Z, Blanchard CR, et al. Ultrahigh molecular weight polyethylene particles have direct effects on proliferation, differentiation, and local factor production of MG63 osteoblast-like cells. *J Orthop Res* 1999; 17: 9–17.
- [16] DeLaSalle H, Benghuzzi H, Deville R, Tucci M. The effects of PMMA particle number on MG-63 osteoblast cell function. *Biomed Sci Instrum* 2006; 42: 48–53.
- [17] Dossing DA, Stern PH. Receptor activator of NF-kappaB ligand protein expression in UMR-106 cells is differentially regulated by parathyroid hormone and calcitriol. *J Cell Biochem* 2005; 95: 1029–1041.
- [18] Fender D, Harper WM, Gregg PJ. The trent regional arthroplasty study. Experiences with a hip register. *J Bone Joint Surg Br* 2000; 82: 944–947.
- [19] Glantschnig H, Fisher JE, Wesolowski G, Rodan GA, Reszka AA. M-CSF, TNFalpha and RANK ligand promote osteoclast survival by signaling through mTOR/S6 kinase. *Cell Death Differ* 2003; 10: 1165–1177.
- [20] Granchi D, Amato I, Battistelli L, et al. Molecular basis of osteoclastogenesis induced by osteoblasts exposed to wear particles. *Biomaterials* 2005; 26: 2371–2379.
- [21] Green TR, Fisher J, Stone M, Wroblewski BM, Ingham E. Polyethylene particles of a 'critical size' are necessary for the induction of cytokines by macrophages in vitro. *Biomaterials* 1998; 19: 2297–2302.
- [22] Greenfield EM, Bi Y, Ragab AA, Goldberg VM, Nalepka JL, Seabold JM. Does endotoxin contribute to aseptic loosening of orthopedic implants? *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2005; 72: 179–185.
- [22a] Hallab NJ, Anderson S, Stafford T, Glant T, Jacobs JJ. Lymphocyte responses in patients with total hip arthroplasty. *J Orthop Res* 2005 Mar; 23: 384–391.
- [23] Hansen T, Otto M, Buchhorn GH, et al. New aspects in the histological examination of polyethylene wear particles in failed total joint replacements. *Acta Histochem* 2002; 104: 263–269.
- [24] Ikeda F, Nishimura R, Matsubara T, et al. Critical roles of c-Jun signaling in regulation of NFAT family and RANKL-regulated osteoclast differentiation. *J Clin Invest* 2004; 114: 475–484.
- [25] Ingham E, Fisher J. The role of macrophages in osteolysis of total joint replacement. *Biomaterials* 2005; 26: 1271–1286.
- [26] Kavanagh BF, Wallrichs S, Dewitz M, et al. Charnley low-friction arthroplasty of the hip. Twenty-year results with cement. *J Arthroplasty* 1994; 9: 229–234.
- [27] Kenner L, Hoebertz A, Beil T, et al. Mice lacking JunB are osteopenic due to cell-autonomous osteoblast and osteoclast defects. *J Cell Biol* 2004; 164: 613–623.
- [28] Kitazawa S, Kajimoto K, Kondo T, Kitazawa R. Vitamin D3 supports osteoclastogenesis via functional vitamin D response element of human RANKL gene promoter. *J Cell Biochem* 2003; 89: 771–777.
- [29] Kobayashi K, Takahashi N, Jimi E, et al. Tumor necrosis factor alpha stimulates osteoclast differentiation by a mechanism independent of the ODF/RANKL-RANK interaction. *J Exp Med* 2000; 191: 275–286.
- [30] Kobayashi N, Kadono Y, Naito A, et al. Segregation of TRAF6-mediated signaling pathways clarifies its role in osteoclastogenesis. *Embo J* 2001; 20: 1271–1280.
- [30a] Landgraeber S, Toetsch M, Wedemeyer C, et al. Overexpression of p53/BAK in aseptic loosening after total hip replacement. *Biomaterials* 2006; 27: 3010–3020. Epub 2006 Jan 30.

- [31] Lappalainen R, Santavirta SS. Potential of coatings in total hip replacement. *Clin Orthop Relat Res* 2005; 72–79.
- [32] Li J, Sarosi I, Yan XQ, et al. RANK is the intrinsic hematopoietic cell surface receptor that controls osteoclastogenesis and regulation of bone mass and calcium metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 1566–1571.
- [33] Liebau C, Pap G. [Early implantation of a knee endoprosthesis in young rheumatic patients?]. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 1997; 135: Oa9–Oa10.
- [34] Lomaga MA, Yeh WC, Sarosi I, et al. TRAF6 deficiency results in osteopetrosis and defective interleukin-1, CD40, and LPS signaling. *Genes Dev* 1999; 13: 1015–1024.
- [35] MacQuarrie RA, Fang Chen Y, Coles C, Anderson GI. Wear-particle-induced osteoclast osteolysis: the role of particulates and mechanical strain. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2004; 69: 104–112.
- [36] Matsumoto M, Kogawa M, Wada S, et al. Essential role of p38 mitogen-activated protein kinase in cathepsin K gene expression during osteoclastogenesis through association of NFATc1 and PU.1. *J Biol Chem* 2004; 279: 45969–45979.
- [37] Matsuo K, Galson DL, Zhao C, et al. Nuclear factor of activated T-cells (NFAT) rescues osteoclastogenesis in precursors lacking c-Fos. *J Biol Chem* 2004; 279: 26475–26480.
- [38] McKellop HA. Bearing surfaces in total hip replacements: state of the art and future developments. *Instr Course Lect* 2001; 50: 165–179.
- [39] Merkel KD, Erdmann JM, McHugh KP, Abu-Amer Y, Ross FP, Teitelbaum SL. Tumor necrosis factor-alpha mediates orthopedic implant osteolysis. *Am J Pathol* 1999; 154: 203–210.
- [40] Morawietz L, Classen RA, Schroder JH, et al. Proposal for a histopathological consensus classification of the periprosthetic interface membrane. *J Clin Pathol* 2006; 59: 591–597.
- [41] Nagasawa T, Kobayashi H, Kiji M, et al. LPS-stimulated human gingival fibroblasts inhibit the differentiation of monocytes into osteoclasts through the production of osteoprotegerin. *Clin Exp Immunol* 2002; 130: 338–344.
- [42] Neale SD, Sabokbar A, Howie DW, Murray DW, Athanasou NA. Macrophage colony-stimulating factor and interleukin-6 release by periprosthetic cells stimulates osteoclast formation and bone resorption. *J Orthop Res* 1999; 17: 686–694.
- [43] Orishimo KF, Claus AM, Sychterz CJ, Engh CA. Relationship between polyethylene wear and osteolysis in hips with a second-generation porous-coated cementless cup after seven years of follow-up. *J Bone Joint Surg Am* 2003; 85-A: 1095–1099.
- [44] Palombella VJ, Conner EM, Fuseler JW, et al. Role of the proteasome and NF-kappaB in streptococcal cell wall-induced polyarthritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 15671–15676.
- [45] Pap T, Claus A, Ohtsu S, et al. Osteoclast-independent bone resorption by fibroblast-like cells. *Arthritis Res Ther* 2003; 5: R163–R173.
- [46] Pilliar RM, Lee JM, Maniopoulos C. Observations on the effect of movement on bone ingrowth into porous-surfaced implants. *Clin Orthop Relat Res* 1986; 108–113.
- [47] Pollice PF, Rosier RN, Looney RJ, Puzas JE, Schwarz EM, O'Keefe RJ. Oral pentoxifylline inhibits release of tumor necrosis factor-alpha from human peripheral blood monocytes: a potential treatment for aseptic loosening of total joint components. *J Bone Joint Surg Am* 2001; 83-A: 1057–1061.
- [48] Sabokbar A, Kudo O, Athanasou NA. Two distinct cellular mechanisms of osteoclast formation and bone resorption in periprosthetic osteolysis. *J Orthop Res* 2003; 21: 73–80.
- [49] Saidenberg Kermanac'h N, Bessis N, Cohen-Solal M, De Vernejoul MC, Boissier MC. Osteoprotegerin and inflammation. *Eur Cytokine Netw* 2002; 13: 144–153.
- [50] Saleh KJ, Celebrezze M, Kassim R, et al. Functional outcome after revision hip arthroplasty: a metaanalysis. *Clin Orthop Relat Res* 2003; 254–264.
- [51] Schlesinger PH, Mattsson JP, Blair HC. Osteoclastic acid transport: mechanism and implications for physiological and pharmacological regulation. *Miner Electrolyte Metab* 1994; 20: 31–39.
- [52] Schmalzried TP, Akizuki KH, Fedenko AN, Mirra J. The role of access of joint fluid to bone in periparticular osteolysis. A report of four cases. *J Bone Joint Surg Am* 1997; 79: 447–452.
- [53] Schwarz EM, Looney RJ, O'Keefe RJ. Anti-TNF-alpha therapy as a clinical intervention for periprosthetic osteolysis. *Arthritis Res* 2000; 2: 165–168.
- [54] Stanley ER, Berg KL, Einstein DB, et al. Biology and action of colony – stimulating factor-1. *Mol Reprod Dev* 1997; 46: 4–10.
- [55] Streicher RM, Thomsen M. [Polyethylene as an implant material]. *Orthopäde* 2003; 32: 23–31.
- [56] Sychterz CJ, Engh CA Jr, Swope SW, McNulty DE, Engh CA. Analysis of prosthetic femoral heads retrieved at autopsy. *Clin Orthop Relat Res* 1999; 223–234.
- [57] Takayanagi H. Mechanistic insight into osteoclast differentiation in osteoimmunology. *J Mol Med* 2005.
- [58] Taki N, Tatro JM, Nalepka JL, et al. Polyethylene and titanium particles induce osteolysis by similar, lymphocyte-independent, mechanisms. *J Orthop Res* 2005; 23: 376–383.
- [59] Tanabe N, Maeno M, Suzuki N, et al. IL-1 alpha stimulates the formation of osteoclast-like cells by increasing M-CSF and PGE2 production and decreasing OPG production by osteoblasts. *Life Sci* 2005; 77: 615–626.
- [60] Thirunavukkarasu K, Halladay DL, Miles RR, Geringer CD, Onyia JE. Analysis of regulator of G-protein signaling-2 (RGS-2) expression and function in osteoblastic cells. *J Cell Biochem* 2002; 85: 837–850.
- [61] Tolar J, Tope WD, Neglia JP. Leukotriene-receptor inhibition for the treatment of systemic mastocytosis. *N Engl J Med* 2004; 350: 735–736.
- [62] Toraldo G, Roggia C, Qian WP, Pacifici R, Weitzmann MN. IL-7 induces bone loss in vivo by induction of receptor activator of nuclear factor kappa B ligand and tumor necrosis factor alpha from T cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 125–130.
- [63] Vincenti MP, Coon CI, Brinckerhoff CE. Nuclear factor kappaB/p50 activates an element in the distal matrix metalloproteinase 1 promoter in interleukin-1beta-stimulated synovial fibroblasts. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1987–1994.
- [64] von Knoch F, Heckeley A, Wedemeyer C, et al. Suppression of polyethylene particle-induced osteolysis by exogenous osteoprotegerin. *J Biomed Mater Res A* 2005; 75: 288–294.
- [65] Wedemeyer C, von Knoch F, Pingsmann A, et al. Stimulation of bone formation by zoledronic acid in particle-induced osteolysis. *Biomaterials* 2005; 26: 3719–3725.
- [66] Wei S, Kitaura H, Zhou P, Ross FP, Teitelbaum SL. IL-1 mediates TNF-induced osteoclastogenesis. *J Clin Invest* 2005; 115: 282–290.
- [67] Wiktor-Jedrzejczak W, Bartocci A, Ferrante AW Jr, Ahmed-Ansari A, Sell KW, Pollard JW, et al. Total absence of colony-stimulating factor 1 in the macrophage-deficient osteopetrotic (op/op) mouse. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 4828–4832.
- [68] Wilkinson JM, Hamer AJ, Stockley I, Eastell R. Polyethylene wear rate and osteolysis: critical threshold versus

- continuous dose-response relationship. *J Orthop Res* 2005; 23: 520–525.
- [69] Wong BR, Josien R, Lee SY, Vologodskaja M, Steinman RM, Choi Y. The TRAF family of signal transducers mediates NF- κ B activation by the TRANCE receptor. *J Biol Chem* 1998; 273: 28355–28359.
- [70] Yoshida H, Hayashi S, Kunisada T, et al. The murine mutation osteopetrosis is in the coding region of the macrophage colony stimulating factor gene. *Nature* 1990; 345: 442–444.
- [71] Zaidi M, Blair HC, Moonga BS, Abe E, Huang CL. Osteoclastogenesis, bone resorption, and osteoclast-based therapeutics. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 599–609.

Eingereicht: 22. August 2007; akzeptiert: 16. Januar 2008